Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Marburg
ehem. Direktor: Prof. Dr. med. G. W. Löhr

Tetanusantitoxinbildung bei Karzinompatienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philippsuniversität Marburg an der Lahn

vorgelegt von

Klaus Uffelmann
aus Dresden

Marburg 1969

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534924_0072

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik in Marburg
ehem. Direktor: Prof. Dr. med. G. W. Löhr

Tetanusantitoxinbildung bei Karzinompatienten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades in der gesamten Medizin
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philippsuniversität Marburg an der Lahn

vorgelegt von

Klaus Uffelmann
aus Dresden

Marburg 1969

Fotodruck: Erich Mauersberger, Marburg

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 29.5.1969
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät
Dekan: Prof. Dr. rer. nat. P. Karlson
Referent: Prof. Dr. med. N. Lang
Correferent: Prof. Dr. med. R. Siegert

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung

B. Material

Anzahl und Auswahl der Patienten und der Kontrollpersonen.
Alter der Patienten
Krankheitsbilder

C. Methode

1.) Immunisierungstechnik
2.) Untersuchung der Seren auf Antitoxin nach einer Methode der Behringwerke in Marburg/L.
   a.) Bestimmung von Antitoxinwerten <1
   b.) Bestimmung von Antitoxinwerten >1
   c.) Kontrollreihen
3.) Technische Voraussetzungen
4.) Beispiel des Ablaufs der Tetanus-Toxin-Wirkung an der Maus mit Bildern.
5.) Angabe der Maßeinheit

D. Ergebnisse

1.) Antitoxintiter bei der 1. Blutentnahme am Beginn
2.) Antitoxintiter bei der 2. Blutentnahme am 18. Tag
   a.) Vergleich mit anderen Autoren
   b.) Antitoxinbildung nach der 2. Injektion
   c.) Der Einfluß des Zwischenraumes von der 1. zur 2. Injektion auf die Antitoxinbildung

3.) Vergleich der Antigen-Antwort bei Krebspatienten und Kontrollpersonen bei der 3. Blutentnahme am 3o. Tag

4.) Antitoxingehalt bei Krebskranken unter Berücksichtigung des Alters.

5.) Untersuchungen über den Antitoxingehalt bei Krebskranken im Vergleich zur Überlebenszeit

6.) Vergleich des Antitoxingehaltes bei bestrahlten Patienten, operierten Patienten und Kontrollpersonen.

D. Besprechung der Ergebnisse

E. Zusammenfassung

F. Literaturverzeichnis

Eine Vielzahl von Untersuchungen der letzten Jahre zum Thema Immunologie und Krebs befaßte sich mit sehr verschiedenen Aspekten des Themas. Untersucht wurde das Vorkommen tumorspezifischer Antigene und die Bildung zirkulierender oder zellständiger Antikörper gegen diese Antigene, sei es beim experimentellen Tiertumor oder beim Spontantumor oder auch bei Immunisierung von Menschen mit Tumorbestandteilen. Weiterhin wurde die Immunreaktion des krebskranken Organismus gegen sonstige, nicht dem Tumor angehörende Antigene untersucht.

Zum erstgenannten Fragenkomplex, dem der Bildung tumorspezifischer Antikörper haben z. B. Graham und Graham 1955 die Seren von 48 Krebspatienten mittels der Komplementbindungsreaktion auf Antikörper gegen ihren eigenen Tumor untersucht. 12 Patienten zeigten Antikörper-Titer, aber die Mehrzahl produzierte keine zirkulierende Antikörper, was die Autoren auf die weit fortgeschrittene Erkrankung des Patienten zurückführten.

Witebsky und Mitarbeiter führten Untersuchungen auf dem gleichen Gebiet mit verschiedenen Krebsarten durch und kamen zu gleichen Ergebnissen.

Black und Speer (1959) zeigten, daß der Grad einer lymphatischen Infiltration eines Tumors nach Entfernung desselben in Korrelation zur Überlebenszeit des Patienten steht. Sie schlossen daraus, daß die lympha-

tische Infiltration eine zelluläre Immun-Antwort auf den Tumor darstellt.

Logan (1956) stellte bei Krebskranken eine unterdrückte zelluläre Immun-Antwort fest. Er konnte auch zeigen, daß es bei Krebskranken eine verminderte Tuberkulinreaktion in der Haut gibt.

Vom zweiten Fragenkomplex, dem der AK-Bildung gegen nicht dem Tumor angehörende Antigene, handeln unter anderem Untersuchungen von Barr und Fairley und Lytton und Hughes. Barr und Fairley (1961) untersuchten die AK-Antwort bei Patienten mit Reticulosen, die in einem Abstand von 6 Wochen 2 Injektionen Tetanus-Toxoid erhielten. Das Blut zur Bestimmung des Tetanus-Antitoxins wurde unmittelbar vor einer jeden Injektion und genau 2 Wochen nach der zweiten Injektion entnommen. Keiner der Patienten hatte vor der Immunisierung oder 6 Wochen nach der ersten Injektion einen meßbaren Wert zirkulierender AK (0,01 IE/ml). Jedoch produzierten einige Patienten zwei Wochen nach der zweiten Injektion Antitoxin. Die Bildung von Tetanus-Antitoxin war signifikant vermindert bei allen Formen von Reticulosen. Eine besondere Verminderung der AK-Antwort ergab sich vor allem bei Patienten mit bösartiger Erkrankung des lymphoiden Gewebes, wie z. B. bei chronischer lymphatischer Leukämie und Lymphosarkom, im Vergleich mit den anderen Reticulosen, wie z. B. M. Hodgkin. Die Autoren führten die Versuche noch weiter und untersuchten die AK-Bildung bei Patienten, die zuvor mit Tetanus-Toxoid immuni-

siert worden waren. Die Fähigkeit, Antikörper nach Reimmunisation zu bilden, war vermindert bei Patienten mit bösartigen Krankheiten der Lymphozyten, aber normal oder nur unbedeutend vermindert bei Patienten mit anderen Reticulosen. Bei der Reimmunisation zeigte sich bei bösartigen Erkrankungen der Lymphozyten eine unzulängliche Immun-Antwort im Gegensatz zu den anderen Reticulosen, bei welchen die AK-Bildung normal oder nur leicht reduziert war. Dies wird damit erklärt, daß die Lymphozyten als Vorstufen der Plasmazellen an der AK-Produktion beteiligt sind.

In diesen Untersuchungen an Reticulosen wurden auch die Serum-γ-Globulinspiegel ermittelt und eine Beziehung zum Ausmaß der Antitoxinbildung gefunden. Alle Patienten mit Reticulosen, welche einen von der Norm abweichenden γ-Globulinspiegel hatten (ob erhöht oder erniedrigt), bildeten weniger Antitoxin.

Lytton und Hughes (1964) berichten von Untersuchungen über zirkulierende AK gegen Tetanus bei bösartigen Krankheiten. Die Autoren fanden bei 47 Patienten mit bösartiger Krankheit eine signifikante Verringerung der Antigen-Antwort gegenüber Kontrollpersonen, die ebenfalls zum ersten Mal mit Tetanus-Toxoid immunisiert wurden. Es ergaben sich keine Beziehungen zu dem allgemeinen körperlichen Zustand der Patienten. Der Tetanus-Antitoxin-Titer war bei Patienten mit zunehmendem Alter nicht geringer, es ergab sich aber ein signifikanter Unterschied zwischen der

Antigen-Antwort und der Überlebenszeit der Patienten mit Krebs, nämlich ein fortschreitender Abfall der geometrischen Mittel-Titer mit abfallender Überlebenszeit.

Zusammenfassend ist zu sagen, daß bereits verschiedene Autoren über die Antikörperbildung bei Krebs-Patienten nach Immunisation mit Tetanus-Toxoid berichteten. Hierbei wurden die Antitoxin-Titer meist im biologischen Test an Mäusen nach einem Verfahren von Glenny und Stevens bestimmt.

Die Absicht unserer beim Erscheinen der Arbeit von Lytton und Hughes bereits begonnenen Untersuchungen war es, die Antigen-Antwort auf Tetanus-Toxoid-Immunisation bei Patienten mit bösartiger Krankheit im Vergleich zu Kontrollpersonen zu bestimmen, um zu ermitteln, ob

1.) ein signifikanter Unterschied zwischen der Antikörperreaktion beider Gruppen besteht,
2.) beim Altersvergleich Beziehungen in der AK-Reaktion festgestellt werden,
3.) es eine Beziehung zwischen AK-Reaktion und Überlebenszeit gibt,
4.) Unterschiede zwischen der Antikörperreaktion von operierten Patienten zu bestrahlten Patienten bestehen,
5.) bei der zweiten Blutentnahme, welche zeitlich 8 Tage nach der zweiten DT-Impfung liegt, schon ein meßbarer Antitoxin-Titer auftritt.

M A T E R I A L

Es wurden 38 Patienten mit Malignomen und 3o Kontrollpersonen mit 2 Injektionen von je o,5 ml DT-Adsorbat-Impfstoff[+)] immunisiert. Dazu wurden nur Patienten genommen, die zuvor noch nicht gegen Tetanus aktiv geimpft worden waren, und bei denen z. Zt. der ersten Injektion kein zirkulierendes Antitoxin nachzuweisen war. Die Krebskranken wurden in 2 Untergruppen eingeteilt, nämlich in eine Gruppe von 28 Patienten, die gerade zur Bestrahlung aufgenommen worden waren, und eine Gruppe von 1o Patienten mit operablem Neoplasma. Bei keinem der Patienten wurde eine zytostatische Therapie durchgeführt.

Die Altersverteilung der Krebskranken bewegte sich zwischen 24 und 82 Jahren; die Kontrollpersonen entsprachen der Altersverteilung bei den Krebskranken.

Es handelt sich um 7 Bronchial-Karzinome, 1o Magen-Darm-Ca, 9 Mamma-Ca, 2 Ovarial-Ca, 3 Collum-Ca, 1 Corpus-Ca, 1 Lymphosarkom, 1 Melano-Sa, 1 Spindelzell-Sa, 1 Mediastinal-Teratom, 1 Schilddrüsen-Ca, 1 Tonsillen-Ca.

Die Kontrollen waren gesunde Personen aus einem ländlichen Bezirk, die wegen einer banalen Erkrankung die Sprechstunde aufsuchten und sich zur Tetanus-Schutzimpfung bereitfanden.

[+)] DT-Impfstoff = Diphtherie-Tetanus-Adsorbat-Impfstoff der Behringwerke in Marburg

M E T H O D E

Jeder Patient erhielt 2 i.m. Injektionen von DT-Adsorbat-Impfstoff der Behringwerke. Die Impfungen und Blutentnahmen wurden in folgenden Abständen vorgenommen:

Am Beginn:	Blutentnahme zur Bestimmung des Ausgangstiters und erste Injektion mit DT-Adsorbat-Impfstoff,
nach 1o Tagen:	zweite Injektion mit DT-Impfstoff,
nach 18 Tagen:	zweite Blutentnahme,
nach 3o Tagen:	dritte Blutentnahme.

Das Blut wurde gleich im Anschluß an die Abnahme zentrifugiert und das Serum zur Aufbewahrung bei 4° C entnommen.

Die Auswertung der Seren auf ihren Gehalt an Tetanus-Antitoxin wurde im biologischen Test an Mäusen untersucht, und die Resultate wurden in IE ausgedrückt.

Wir verwandten zur Untersuchung der Seren auf Antitoxin den in den Behringwerken Marburg verwendeten Neutralisationstest, wobei den Mäusen o,4 ml eines Gemisches von o,2 ml Serum + o,4 ml NaCl + o,2 ml Toxinlösung in die rechte Leistenbeuge i.p. gespritzt werden.

Bei Antitoxinwerten von <1 wird das Toxin in Verdünnungsreihen auf den gewünschten Titer gebracht, da eine Toxineinheit eine IE bindet. 1 ml der Toxinlösung (o,1 g Tetanustoxin der Behringwerke, gelöst in 11o ml NaCl-Lösung) wird durch 1 ml des Standard-Serums, das einer internationalen Einheit entspricht, neutralisiert.

Die Toxinlösung wurde je nach Bedarf verdünnt, mit Serum und physiologischer NaCl-Lösung gemischt und den Mäusen zur Titerbestimmung des Serums i.p. gespritzt.

Bei Titerwerten von >1 wurde in analoger Weise das Patientenserum in Verdünnungsreihen mit physiologischer NaCl-Lösung gemischt.

Außerdem wurde bei jeder Versuchsreihe der zu testenden Seren noch eine Kontrollreihe mitgeführt, um die Intensität der angesetzten Toxinlösung zu überprüfen. Durch dosierte Mischung von Standard-Toxinlösung und Standard-Serum-Lösung kann im Gemisch jene Giftmenge wirksam bleiben, die das Kontrolltier nach typischem Tetanusverlauf am 4. Tag tötet (1 Dosis letalis minima). Die Dlm eines Toxins ist die Mindestmenge, die eine Maus von 16 g bei subcutaner Injektion in 4 Tagen tötet.

Die Verdünnungsreihen und die Kontrallreihen wurden, nachdem sie gut gemischt worden waren, eine Stunde bei Zimmertemperatur inkubiert.

Die Versuchstiere hatten ein Gewicht von ca. 16 g, außerdem mußte für eine gleichbleibende Temperatur mit guter Entlüftung im Tierstall, sowie eine einheitliche Injektionstechnik des Toxin-Antitoxin-Gemisches gesorgt werden. Die Mäuse wurden nach einem bestimmten System mit roter Tusche gekennzeichnet.

Die Beobachtung der Tiere erfolgte über 4 Tage, wobei 24-stündig abgelesen wurde.

Die Reaktion bei den Mäusen wurde im Protokoll mit einer Anzahl von Strichen, welche sich nach dem Schweregrad der Erkrankung der Tiere richteten, angegeben. Wir haben für eine leichte Erkrankung einen halben Strich und für schwerste Lähmungen 3 Striche gegeben. Die Zwischenstadien wurden mit einer entsprechenden Strichzahl verzeichnet.

Die Wirkung des Tetanustoxins an der Maus kann in drei Schweregrade eingeteilt werden und hat folgenden Ablauf.

1. Schweregrad:

Die tetanischen Erscheinungen beginnen mit der Bildung einer senkrecht verlaufenden Hautfalte zwischen Vorder- und Hinterbein auf der Seite der Injektion. Dann folgt sehr bald eine Krümmung der Körperachse der Maus nach derselben Seite.

Auch während des Kriechens wird diese Stellung beibehalten, sodaß die Vorwärtsbewegung meist auf einer gebogenen Linie erfolgt.

2. Schweregrad:

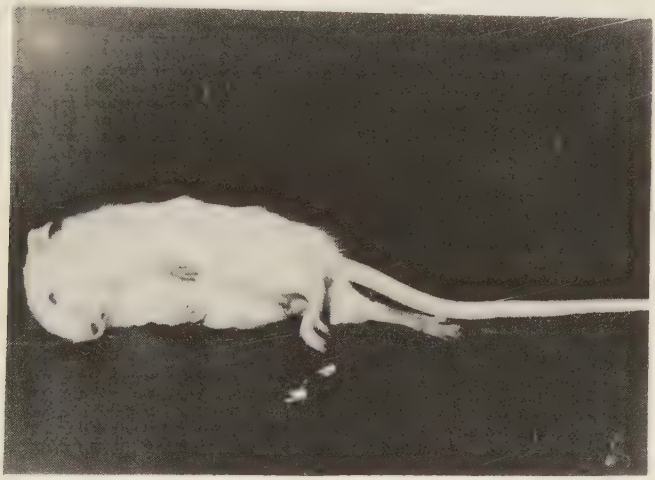
Nunmehr folgt eine starre Streckstellung des Hinterbeins auf der Impfseite, sodaß die Zehen gespreizt sind und die Fußsohle nach oben zeigt. Gleichzeitig kann auch der gestreckte Schwanz krampfartige Schläge gegen die Unterlage ausführen. Dieses Stadium kann man als "Unilateral-Tetanus" bezeichnen.

Es ist der Ausdruck dafür, daß das Gift in zahlreiche Nerven der befallenen Körperseite und auch wohl schon in das Rückenmark eingedrungen ist.

3. Schweregrad:

Nunmehr erfolgt das Übergreifen der tetanischen Erscheinungen auf das andere Hinterbein. Gleichzeitig tritt eine Erscheinung der allgemeinen Reflexüberregbarkeit ein. Es können jetzt durch äußere Reize allgemeine Krämpfe ausgelöst werden. Weiterhin entwickelt sich ein Übergreifen der Krämpfe auf die Vorderbeine, den Nacken und die Rückenmuskulatur.

Schließlich erfolgt der Tod des Tieres mit einer charakteristischen Streckstellung des Rumpfes, der Extremitäten und des Schwanzes.



Der Ablauf der Krankheitserscheinungen ist am besten zu beobachten, wenn man zur Injektion diejenige Giftmenge verwendet, welche gerade der tödlichen Dosis entspricht. Bei höheren Dosen können die Erkrankungsstadien so rasch durchlaufen werden, daß sie in charakteristischer Form nicht zur Beobachtung gelangen und gleich ein "allgemeiner Tetanus" in Erscheinung tritt.

Die Resultate der zu untersuchenden Seren werden in IE/ml Serum bzw. entsprechenden Decimalbruchteilen angegeben, wobei eine IE des Antitoxins in vitro die für ca. 2o ooo weiße Mäuse von 16 g tödliche Toxindosis neutralisiert.

E R G E B N I S S E

Keiner der Patienten hatte vor der Immunisation einen meßbaren Antitoxingehalt. Bei der zweiten Blutentnahme am 18. Tag zeigten 7 von 38 Patienten (18 %) einen geringen Antitoxin-Titer von o,o1 IE/ml. Bei den Vergleichspersonen erreichten 13 von 3o Patienten (43 %) einen Titer von o,o1 IE/ml.

Tab. II

	Zahl	keinen Titer	o,o1 IE/ml	% o,o1 IE/ml
Ca-Pat.	38	31	7	18
Kontrollen	3c	17	13	43

Die Tabelle zeigt, daß zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied besteht ($\chi^2 = 5{,}o$ $\alpha = 2{,}5$ %)+). Die Kontrollen zeigen somit einen stärkeren Antitoxinanstieg als die Patienten mit Malignomen. Mit einer Signifikanzgrenze von 5 % ist die Gültigkeit der Hypothese gesichert. Dieses Ergebnis wich stark von bisherigen Untersuchungen anderer Autoren über Antikörperbildung nach Tetanusimmunisation ab. So fanden z. B. Lytton und Hughes und Barr und Fairley in ihren Arbeiten über den Antitoxintiter bei Carcinom-Patienten noch 6 Wochen nach der ersten Toxoid-Injektion in allen Fällen keine zirkulierenden AK.

+) Die Statistik wurde in der zentralen Rechenanlage der Universität Marburg maschinell nach der Chiquadrat-Vierfelderanordnung errechnet.

Bei unseren Versuchen war der Antitoxinanstieg im Patienten-Serum schon nach 18 Tagen sicherlich auf das andere Immunisationsscheme zurückzuführen, da wir die zweite Injektion schon am 1o. Tag gegeben hatten.

Nach Arbeiten von Ramon, Haurowitz u. a. (1953) erfolgt das Auftreten der AK im strömenden Blut 3 oder mehr Tage nach der zweiten Injektion des Antigens.

In anderen Arbeiten (Eckmann 196o) wurde ein besserer Effekt der Antitoxin-Bildung bei der Tetanus-Immunisation durch längere Abstände, 4 bis 5 Wochen zwischen den Toxoidgaben, hervorgehoben.

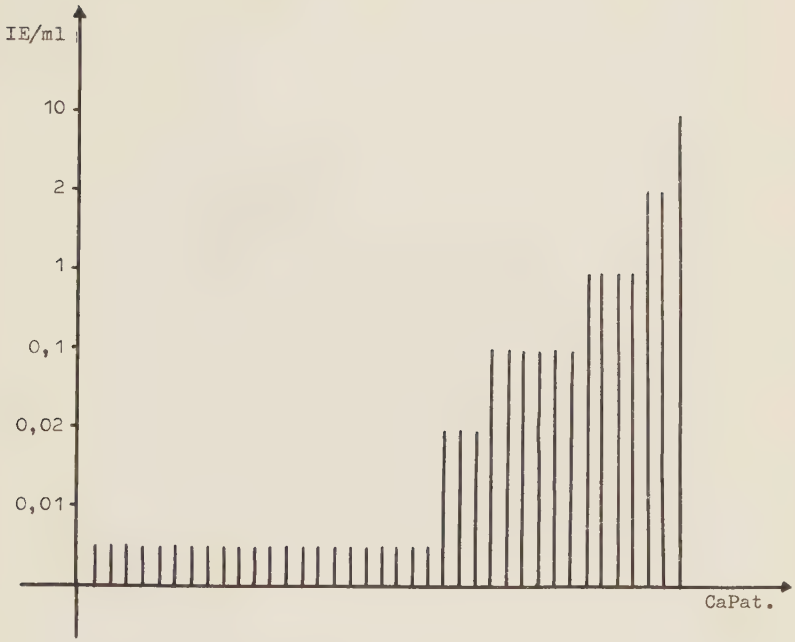
Der Antitoxingehalt am 3o. Tag im Serum von 38 Krebspatienten und 3o gesunden Kontrollen nach 2 Gaben von Tetanus-Toxoid, jeweils am 1. und 1o. Tag verabreicht, wurde in Tabelle 2 verglichen.

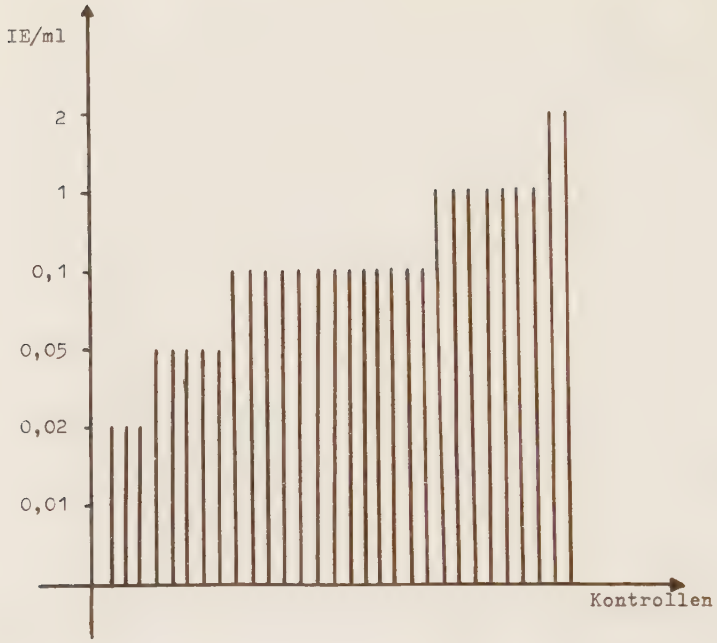
Tab. II

		Antitoxin Titer		% der Fälle
Gruppe	Zahl	$<$ o,1	$\geq$ o,1	$>$ o,1 IE/ml
Ca. Pat.	38	25	13	34
Kontrollen	3o	8	22	73

Es wurde eine Einteilung der Krebspatienten und der Kontrollen in 2 Wertungsgruppen vorgenommen, nämlich in Patienten, die einen Antitoxingehalt von o,1 IE/ml nicht erreichten und solche, bei denen das zutraf. Es wurden Titer des kleinsten meßbaren Wertes von o,o1 IE/ml gesehen, aber auch Titeranstiege bis zu 1o IE/ml. Die Bildung von Tetanus-Antitoxin war bei den Krebskranken im Vergleich zu den Kontrollen signifikant vermindert.

Nach der Chiquadrat-Vierfelderanordnung ergibt sich für $\chi^2 = 1o,3$ und für $\alpha = o,1\ \%$, wobei also der Unterschied noch mit einer Signifikanzgrenze von o,2 % gesichert ist.


IE/ml
10
2
1
0,1
0,02
0,01
CaPat.



In den Säulendarstellungen der Antitoxintiter der Carcinom-Patienten und der Kontrolle zeigt sich deutlich, daß bei den Kontrollen im Gegensatz zu den Carcinom-Patienten in jedem Fall ein Antikörpertiter gemessen wurde.

Die Antitoxintiter liegen bei den Kontrollen eng beieinander.

Tab. 3): Antitoxin-Titer bei Krebspatienten und Vergleichspersonen unter Berücksichtigung des Alters.

		Antitoxin Titer		%
Ca Pat.	Alter	$<$ o,1	$>$ o,1	$>$ o,1
21	2o-59	12	9	43
17	6o	13	4	24
Kontrollen				
16	2o-59	4	12	75
14	6o	4	1o	71

Zum Nachweis eines eventuellen Einflußes des Alters wurden Karzinom-Patienten und Vergleichspersonen grob in 2 Altersgruppen unterteilt. Die Grenzlinie wurde beim 6o. Lebensjahr gezogen, woraus jeweils 2 etwa gleich große Gruppen resultierten.

Es ergab sich sowohl bei den Ca-Patienten, als auch bei den Kontrollen kein signifikanter Unterschied zwischen dem Alter und der Fähigkeit, Tetanus-Antitoxin zu bilden. Die Chiquadrat-Vierfelderanordnung zeigte für die Ca-Patienten $\chi^2 = 1,6$, was einem $\alpha = 21,2$ % entspricht und für die Kontrollen Chiquadrat $\chi^2 = o,o5$ welches ein $\alpha = 82,5$ % ergibt.

Bei dem Vergleich der Krebspatienten, die überhaupt kein Antitoxin bildeten, mit denen, die Antitoxin bildeten, ergab sich ein Durchschnittsalter von 57 Jahren (36 bis 8o Jahre), bezw. 56 Jahren (24 - 82 Jahre) bei den Antitoxinbildenden, also auch keinerlei Zusammenhang zwischen Antitoxinbildung und Alter der Krebspatienten.

Tab. 4): Untersuchung über die Antitoxinbildung der Krebskranken im Vergleich zur Überlebenszeit, vom Zeitpunkt der Diagnosestellung an.

Zahl	Überlebenszeit Monate	Antitoxin Titer $<$ o,1	$>$ o,1	% $\geqslant$ o,1
8	1 - 6	8	o	o %
3o	6	17	13	43 %

$\chi^2 = 5{,}3$ $\quad \alpha = 2{,}2\ \%$

Bei einer Signifikanzgrenze von 5 % ist der Unterschied in Tab. 4 mit $\alpha = 2{,}2\ \%$ gesichert.

Die Tabelle zeigt, daß eine Beziehung zwischen der Überlebensdauer der Krebspatienten und ihrer Fähigkeit, Tetanus-Antitoxin zu bilden, besteht. Es ergab sich ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen der Antitoxinbildung von Patienten, die weniger als 6 Monate überlebten und den übrigen. Patienten mit einer Überlebenszeit von weniger als 6 Monaten konnten kein Tetanus-Antitoxin bilden.

Tab. 5): Vergleichende Untersuchungen über den Antitoxingehalt bei bestrahlten, operierten Patienten und Kontrollpersonen.

Gruppe	Zahl	Antitoxin Titer < 0,1	> 0,1	% > 0,1 IE/ml
Bestrahlte	28	2o	8	29
Operierte	1o	5	5	5o
Kontrollen	3o	8	22	73

Aus Tabelle 5 ist ersichtlich, daß die Antitoxinbildung von den Kontrollen über die Operierten zu den Bestrahlten hin abnimmt. Hieraus ergibt sich, daß durch die Bestrahlung zu der schon von vornherein geminderten Antigenantwort der Krebspatienten noch eine Verminderung der Antitoxinbildung hinzukommt. Diese Erklärung wird durch Arbeiten von Kryschanowsky und Lebedev (1956) nahegelegt. Diese Autoren fanden, daß eine Röntgenbestrahlung in zeitlicher Nähe der Immunisierung mit Tetanus-Toxoid sich verzögernd auf die AK-Bildung auswirkt.

Silverman und Chiu untersuchten die Hemmung der Immunantwort durch Röntgenbestrahlung an Mäusen. Sie fanden, daß je höher die Bestrahlungsdosis, um so größer war der Anstieg der Hemmung. Bei Bestrahlung nach der Antigengabe wurde der Immunmechanismus genauso in Mitleidenschaft gezogen wie bei der Bestrahlung vor der Antigengabe.
Die Strahlentherapie unserer Krebspatienten fällt in allen Fällen in die Zeit der Immunisation mit Tetanustoxoid.

D I S K U S S I O N

Greenwood und Mitarbeiter überprüften die AK-Bildung bei bösartigen Krankheiten des lymphoreticulären Systems, nachdem zuvor sich widersprechende Berichte veröffentlicht worden waren. Ihre Resultate zeigten, daß bei diesen Krankheiten die Bildung von AK gegen Tetanus-Toxoid bei Patienten ohne vorhergehende Immunisierung vermindert war, während die AK-Bildung bei Patienten nach Reimmunisation normal war. Bei den vorangegangenen Arbeiten hatte man nicht zwischen erster Immunisation und Reimmunisation unterschieden.

Barr und Fairly kamen auch zu dem Ergebnis, daß bei allen Formen von Reticulosen die AK-Produktion bei erster Immunisation mit Tetanus-Adsorbat-Impfstoff signifikant vermindert war. Sie konnten aber zeigen, daß nach einer Reimmunisation die Fähigkeit, AK zu bilden, bei Patienten mit bösartiger Erkrankung des lymphoreticulären Systems stark vermindert war, hingegen bei Patienten mit anderen Reticulosen normal oder nur unbedeutend vermindert war.

Southan und Mitarbeiter (1957) zeigten, daß Krebspatienten im fortgeschrittenem Stadium Homotransplantate von Tumorzellen annehmen, wohingegen diese von gesunden Menschen abgestoßen wurden. Sie nahmen an, daß dies auf eine ungleiche Immunantwort dieser Patienten zurückzuführen war.

Lytton und Hughes bestimmten den Antitoxingehalt nach Tetanustoxoid-Gaben bei 47 Krebspatienten im Vergleich zu entsprechenden Kontrollen, was heißt, daß die Kontrollgruppe auch Krankheiten im Endstadium einschloß, jedoch keine Geschwulstkrankheiten. Sie fanden, daß der Antitoxingehalt bei Krebspatienten signifikant vermindert war und sich nicht auf den allgemeinen körperlichen Zustand bezog. Der Tetanusantitoxin-Titer war mit fortschreitendem Alter bei den Krebspatienten und Kontrollen nicht geringer. Es wird aber von einem signifikanten Unterschied zwischen Antigenantwort und Überlebenszeit bei Ca-Patienten berichtet.

Unsere Untersuchungen führten, soweit sie mit den Arbeiten von Lytton und Hughes und Barr und Fairley verglichen werden können, zu etwa gleichen Ergebnissen.

Zu anderen Ergebnissen als die genannten Autoren kamen wir allerdings bei der zweiten Blutentnahme. Barr und Fairley, Lytton und Hughes fanden 6 Wochen nach der ersten Injektion von Tetanustoxoid sowohl im Blut der Krebspatienten als auch im Blut der Kontrollpersonen keine zirkulierenden AK, was auch verständlich ist, da der secundäre Stimulus mittels der zweiten Toxoidinjektion noch nicht gegeben war. Bei unseren Untersuchungen fanden wir bei Krebspatienten und Kontrollpersonen einen meßbaren Antitoxin-Titer nach der zweiten Blutentnahme, da wir schon am 1o. Tag die zweite Injektion verabfolgt hatten.

Dieser Antitoxingehalt im Patienten-Serum nach schon 18 Tagen ist auf das abweichende Immunisationsschema zurückzuführen. Es zeigte sich schon bei dieser frühzeitigen Untersuchung des Patienten-Serums, daß die Bildung von Tetanus-Antitoxin bei Krebskranken vermindert war, was auf die verringerte Ansprechbarkeit der Immunabwehr bei Krebskranken, wie es auch noch die anderen Ergebnisse zeigen werden, hinweist.

Unsere Untersuchungen zeigen weiterhin, daß die zweite Injektion, nach dem 1o. Tag gegeben, schon einen secundären Stimulus hervorrufen kann. Glenny berichtete, daß der Mindestabstand der beiden Injektionen bei 14 Tagen liegen müßte, um einen typischen secundären Stimulus hervorzurufen. Es mag sein, daß wir durch die Verkürzung des Intervalls niedrigere Werte erhalten haben, aber im Vergleich mit den anderen Arbeiten war dieser Unterschied unbedeutend. Außerdem kam es hier auch weniger auf einen möglichst effektiven Antitoxin-Schutz als auf den Nachweis der Ansprechbarkeit des Immunsystems an.

Die Untersuchungen zeigten, daß der Antitoxingehalt nach Immunisation mit Tetanus-Toxoid bei Krebskranken im Vergleich zu den Kontrollen signifikant vermindert war. Es soll ein Versuch gemacht werden, die verantwortlichen Faktoren für das Fehlen der Antikörperproduktion zu ermitteln und die folgenden Möglichkeiten wurden berücksichtigt.

a) Erkrankung:

In den Untersuchungen zeigte sich eindeutig, daß die verminderte Antitoxin-Bildung bei Krebskranken in Zusammenhang mit der Erkrankung steht. Bei unserer Patientengruppe bestand eine signifikante Verminderung der Antitoxintiter im Vergleich zu den Kontrollen. Es muß also angenommen werden, daß die verminderte AK-Bildung auf die Erkrankung der Patienten mit Malignomen zurückzuführen ist.

b) Alter:

Es ergab sich beim Altersvergleich bei Patienten jünger als 6o Jahre eine bessere Antitoxinbildung. Die Werte lagen aber noch so eng beieinander, daß man nicht von einem signifikanten Unterschied sprechen konnte. Bei den Kontrollen war keine Beziehung zwischen dem Alter und der Fähigkeit, Tetanus-Antitoxin zu bilden, festzustellen. Außerdem ergab sich beim Vergleich des Durchschnittsalters der Krebspatienten, daß bei denjenigen, welche überhaupt kein Antitoxin bildeten, das Durchschnittsalter bei 57 Jahren (von 36 - 8o J), und denen die Antitoxin bildeten, bei 56 Jahren (von 24 - 82 J) lag. Es war also kein Zusammenhang zwischen der Antitoxinbildung und dem Alter des Krebspatienten festzustellen.

c) Überlebenszeit:

Die Arbeit zeigte, daß ein bedeutender Unterschied zwischen der Überlebenszeit und der Antikörperbildung der Karzinompatienten besteht. Bei Fortschreiten der Krebserkrankung scheint also die Verminderung der Antikörperantwort weniger ein spezifischer Effekt des schlechten Allgemeinzustandes zu sein, als der Krebserkrankung selbst. Dies wurde in der Arbeit von Lytton und Hughes gezeigt, wo als Kontrollen Personen mit schlechtem Allgemeinzustand (keine Krebskranken) genommen wurden.

d) Bestrahlung:

Strahlentherapie in zeitlicher Nähe der Immunisierung wirkt sich verzögernd auf die Antikörperbildung aus, was auch bei unserem Krankengut gezeigt werden konnte.

Zusammenfassung

38 Patienten mit einer bösartigen Erkrankung und 3o Kontrollpersonen erhielten 2 Gaben von Tetanus-Toxoid injiziert. Es waren ausnahmslos Personen, welche zuvor noch nicht aktiv gegen Wundstarrkrampf geimpft worden waren. Die so gewonnenen 2o4 Seren wurden auf ihren Antikörpergehalt im biologischen Test untersucht und miteinander verglichen.

1. Der Antitoxingehalt war bei den Blutentnahmen am 18. und 3o. Tag bei den Patienten mit bösartiger Erkrankung im Vergleich zu den Kontrollen signifikant vermindert.

2. Eine wesentliche Verringerung der Antigenantwort mit dem Alter wurde weder bei den Krebspatienten noch bei Vergleichspersonen gesehen. Es besteht also kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten und der Fähigkeit, Antikörper zu bilden.

3. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Überlebensdauer der Krebspatienten und ihrer Fähigkeit, Antikörper zu bilden. Bei Patienten mit einer geringen Überlebenszeit ergab sich ein völliges Darniederliegen der Immunabwehr.

4. Durch Bestrahlung während der Immunisierung verringerte sich die Antikörperbildung. Bestrahlte Patienten zeigten daher eine schlechtere Antikörperbildung als operierte Krebspatienten.

Literatur

1.) Barr, M., Fairley G.H., (1961) Lancet,i, 13o5

2.) Black, M.M. Speer, F.D. (1959) Surg.Gymnec.Obstet, 1o9 Int.Abstr.Surg 1o9 p. 1o5

3.) Crosland-Taylor, P.I. Brit.J.exp. Path., 36, 53o (1955)

4.) Eckmann, L. (196o) Tetanus, Prophylaxe und Therapie

5.) Graham, J.B., Graham R.M. (1955) Cancer,8,4o9

6.) Haurowitz, F. (1955) Theories of antibody formation

7.) Kryshanowsky, S.M. und Lebedev N.N. Med. Radiol (Mosk.) 1, 59, (1956)

8.) Logan, J. (1956) N.Z. med J. 55, 4o8

9.) Lytton, B. Hughes, L.E. (1964) Lancet, 69

1o.) Ramon, G., Le principe des anatoxines et ses application Masson, Paris 1955

11.) Rostock, P. (195o) Tetanus

12.) Schmidt, H. (1952) Pathogenese, Therapie und Prophylaxe des Tetanus.

13.) Silverman, M.S. und Chiu, P.E., J. Immunul 75, 321, (1956)

14.) Witebsky, E., Rose, N.R., Schulmann, S. (1956) Cancer Res., 16, 831

15.) Zilber, L.A. (1959) Voprosy Onkologie, 5, (3)

Lebenslauf

Am 6. 9. 1937 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Kurt Uffelmann und seiner Ehefrau Else Uffelmann, geb. Funke in Dresden geboren. Bis zum Kriegsende besuchte ich die Volksschule in Züllichau. 1945 - 1949 Volksschulbesuch in Gemünden/Wohra. Anschließend besuchte ich bis 1956 das Edertalgymnasium Frankenberg. Das Abitur bestand ich 1959 am Englischen Institut in Heidelberg.
Ich begann mein Studium im SS 1959 an der Universität Hamburg, ging im SS 1960 nach Freiburg, um dann vom WS 1960/61 bis WS 1961/62 in Erlangen zu studieren. Dort legte ich auch das Physikum ab. Im SS 1962 ging ich dann an die Universität Hamburg zurück und studierte im WS 1962/63 an der Universität Innsbruck. Vom SS 1963 bis zum Staatsexamen nach dem WS 1964/65 studierte ich an der Universität Marburg.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten
in Hamburg: Bartelheimer, Bautzmann, Harders, Harmsen, Heyns, Hornbostel, Horstmann, Kosswig, Krauspe, Mewins, Neuert, Remy, Staubesand, Zukschwerdt
in Freiburg: Fischer, Fleckenstein, Goerttler, Holzer, Keller, Lüttringhaus, Schmidt,
in Erlangen: Bauer, Haug, Keidel, Leonhardt, May, Trincker,

in Innsbruck: Ganner, Halhuber, Heinz, Hittmair, Huber, Lang, Preißecker, Rössler, Steiner, Tapfer, in Marburg: Berendes, Beckmann, Braun-Falco, Exner, Franke, Gedigk, Hartmann, Hornung, Huber, Rohen, Sauer, Schleyer, Schmid, Schölmerich, Schwaiger, Siegert, Siess, Straub, Würterle.